ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1972 N° 46

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA PATHOGÉNIE DES ENTÉROTOXÉMIES DU MOUTON

THÈSE POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
(DIPLOME D'UNIVERSITÉ)

Présentée et soutenue publiquement en avril 1972
devant
L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

PAR

Samir KHAIR-EDDINE
NÉ LE 2 MARS 1940, A HOUCHE-HALA (LIBAN)

JURY
Président : Mme LARENG, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse
Assesseurs : M. TOURNUT, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. RICO, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

IMPRIMERIE M. ESPIC
13, RUE GONZALEZ, TOULOUSE
1972

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA PATHOGÉNIE DES ENTÉROTOXÉMIES DU MOUTON

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1972 N° 46

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA PATHOGÉNIE DES ENTÉROTOXÉMIES DU MOUTON

THÈSE POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
(DIPLOME D'UNIVERSITÉ)

Présentée et soutenue publiquement en avril 1972
devant
L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

PAR

Samir KHAIR-EDDINE
NÉ LE 2 MARS 1940, A HOUCHE-HALA (LIBAN)

JURY
Président : Mme LARENG, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse
Assesseurs M. TOURNUT, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. RICO, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

IMPRIMERIE M. ESPIC
13, RUE GONZALEZ, TOULOUSE
1972

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Directeur .. .. MM. FLORIO

Directeurs honoraires.. .. .. PONS
DARRASPEN

Professeur honoraire .. .. LOMBARD

PERSONNEL ENSEIGNANT

Chaire de Pharmacie-Toxicologie.
Professeur titulaire : M. GODFRAIN.
Maître-Assistant : Mme BURGAT-SACAZE.
Pharmacie et Toxicologie.

Chaire de Physique-Chimie Biologiques et Médicales
Professeur titulaire : M. RICO.
Physique biologique et médicale.
Chimie biologique et médicale.

Chaire d'Anatomie des Animaux domestiques.
Professeur titulaire : M. PAVAUX.
Anatomie descriptive. Extérieur.
Anatomie appliquée. Tératologie.

Chaire de Physiologie et Thérapeutique.
Professeur titulaire : M. RUCKEBUSCH.
Maître-Assistant Agrégé : M. FARGEAS.
Physiologie. Thérapeutique. Pharmacodynamie.

Chaire d'Histologie. Anatomie Pathologique.
Professeur titulaire : M. VAN HAVERBEKE.
Professeur sans Chaire : M. CABANIE.
Maître-Assistant : M. MAGNOL.
Histologie. Embryologie. Anatomie Pathologique.

Chaire d'Hygiène et Industrie des Aliments d'Origine animale.
Professeur titulaire : M. LABIE.
Maître-Assistant : M. EECKHOUTTE.
Hygiène, Inspection, Contrôle et Technologie des denrées alimentaires d'origine animale.

Chaire de Parasitologie et Maladies parasitaires.
Professeur titulaire : M. BRIZARD.
Maître-Assistant agrégé : M. DORCHIES.
Zoologie appliquée. Parasitologie externe. Parasitologie interne. Clinique.

Chaire de Sémiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores.
Professeur titulaire : M. FLORIO.
Professeur sans Chaire : M. LESCURE.
Maître-Assistant : M. GUELFI.
Sémiologie et Pathologie Médicale des Equidés et des Carnivores.
Législation Vétérinaire et Déontologie Clinique.

Chaire de Pathologie Médicale du Bétail et des animaux de basse-cour.
Professeur titulaire : M. TOURNUT.
Professeur sans Chaire : M. ESPINASSE.
Maître-Assistant : M. BEZILLE.
Sémiologie et Pathologie Médicale du bétail et des animaux de basse-cour. Clinique Clinique ambulatoire.

Chaire de Pathologie Chirurgicale.
Professeur titulaire : M. CAZIEUX.
Propédeutique et Sémiologie chirurgicale.
Technique chirurgicale. Pathologie chirurgicale.

Chaire de Pathologie de la Reproduction.
Professeur titulaire : M. BERTHELON.
Professeur sans Chaire : M. ROYAL.
Sémiologie et Propédeutique.
Pathologie de la Reproduction.
Obstétrique. Clinique.

Chaire de Maladies Contagieuses. Zoonoses. Législation Sanitaire.
Professeur titulaire : M. SAURAT.
Maître-Assistant Agrégé : M. CHANTAL.
Maladies contagieuses. Zoonoses.
Législation sanitaire.

Chaire de Pathologie Générale. Microbiologie. Immunologie.
Professeur titulaire : M. LAUTIE.
Maître-Assistant : M. MEIGNIER.
Pathologie Générale. Microbiologie. Immunologie.

Chaire de Zootechnie et Economie Rurale.
Professeur titulaire : M. QUEINNEC.
Maître-Assistant : M. DARRE.
Ethnologie. Génétique appliquée.
Hygiène générale. Zootechnie. Elevage.
Economie générale et des productions animales.

Chaire d'Alimentation.
Professeur titulaire : M. FALIU.
Maître-Assistant agrégé : M. GRIESS.
Botanique appliquée et Bromatologie.
Agronomie. Alimentation.

COURS COMPLÉMENTAIRES — CHARGÉS D'ENSEIGNEMENT

Antibiothérapie des Maladies infectieuses.
M. MONNIER.

Aspect médical des Zoonoses.
M. ARMENGAUD.

Energétique.
M. LABOUCHE.

Initiation à l'informatique biomédicale.
M. FERNET.

Agronomie.
M. COMBRET.

Métabolismes.
M. RAYNAUD.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

UNIV. LEIDEN BIBL.

A MON PAYS

Que je porterai toujours dans mon cœur.

A MON PÈRE

Dont les conseils et les sacrifices nous ont permis la poursuite de nos études.

Faible témoignage de notre profonde affection.

A MA MÈRE

Vous avez su nous prodiguer admirablement votre amour et vous sacrifier pour répondre courageusement à toutes nos exigences.

Que cet humble travail vous apporte l'assurance de notre inaltérable amour.

A MES FRÈRES ET A MES SŒURS

En témoignage de l'affection qui nous unit.

A MON ONCLE MOHAMED KASSEM KANSOU

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MES VRAIS AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR HASSAN FARHAT

Membre du Conseil de la Fonction publique,
Chef du Département de Formation et de Préparation
au Conseil de la Fonction publique.

Hommage de notre reconnaissance et de notre respect.

A MESSIEURS LES DOCTEURS VÉTÉRINAIRES :

JOSEPH HRAOUI

EMILE RIZKALLAH

EDMOND CHOUEIRI

MOURAD MAALOUF

Tous mes sincères remerciements.

A MONSIEUR
ET MADAME LE DOCTEUR FARID KEHDY

A MONSIEUR SAAD-EDDINE FARROUKH

A MONSIEUR TOUFIC MOURAD

A MONSIEUR KAMAL KHALIL

En reconnaissance de l'aide incessante qu'ils m'ont toujours apportée.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

A MADAME LE PROFESSEUR LARENG

de l'Université Paul-Sabatier de Toulouse.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TOURNUT

Professeur de Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour
à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Dont la bienveillance et la confiance nous ont aidé dans l'élaboration de cette thèse.

Qu'il accepte ce témoignage de notre profonde gratitude pour l'enseignement qu'il nous a prodigué.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RICO

Professeur de Physique et Chimie biologiques et médicales
à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Qui nous a aidé de ses précieux conseils et nous a apporté tout l'appui nécessaire à la réalisation de ce travail.

Hommages reconnaissants.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LORGUE

Professeur de Pharmacie-Toxicologie
à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon.

Qui nous a toujours témoigné une constante sollicitude, tant au cours de nos études qu'au cours de l'élaboration de cette thèse.

Qu'il soit assuré de notre vive reconnaissance et de notre profonde admiration.

A MONSIEUR MALHER

Docteur Vétérinaire,
Président Directeur Général de l'Institut de Sérothérapie de Toulouse.

Nous le prions de trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre vive gratitude.

A MONSIEUR BORREL

Docteur Vétérinaire,
Directeur Général de l'Institut de Sérothérapie de Toulouse.

Nous le prions d'accepter notre profonde reconnaissance pour la confiance qu'il nous a accordée, et pour les précieux conseils qu'il nous a prodigués.

A MONSIEUR TULASNE

Docteur Vétérinaire,
Chef du Service d'Immunologie de l'Institut de Sérothérapie de Toulouse.

Qui nous a proposé ce sujet et guidé avec une grande bienveillance par ses sages conseils et son aide efficace, il nous a permis de mener à bien ce travail.

Que ce modeste essai soit pour lui le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A NOS MAITRES

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

En gage de respectueux attachements.

AVANT-PROPOS

Les entérotoxémies sont des toxi-infections à point de départ digestif, d'allure enzootique, communes à de nombreuses espèces animales mais atteignant plus spécialement les ovins, dues à l'action pathogène et toxinogène de différentes espèces de bactéries anaérobies sporulées dont les plus fréquentes sont :

— *welchia perfringens* type A;

— *welchia agni* B, C et D et rarement *welchia perfringens* type E.

Elles se caractérisent cliniquement par un syndrome gastro-entérohépatique et rénal à évolution plus ou moins rapide et anatomiquement par des lésions dégénératives de l'intestin, du foie, du rein, signant une intoxination générale de l'organisme.

I

LES ENTÉROTOXÉMIES : « MALADIES DE CIVILISATION »

I

LES ENTÉROTOXÉMIES : « MALADIES DE CIVILISATION »

Observées pour la première fois il y a trente ans environ, les entérotoxémies prennent d'année en année une importance croissante partout où l'on pratique l'élevage ovin de façon intensive.

Pour certains auteurs seule la contamination d'aliments du bétail de type industriel par des germes anaérobies est responsable des entérotoxémies (38).

Pour FERRANDO (17) et COTTEREAU (11) la recrudescence des cas d'entérotoxémies n'est pas en relation avec l'ingestion d'aliments de type industriel hautement contaminés.

Pour ces deux auteurs les méthodes modernes d'élevage intensif placent l'animal dans des conditions qui, recherchant les performances zootechniques, sont de plus en plus éloignées de « l'état de nature ». De nombreux éleveurs utilisent une alimentation intensive visant à obtenir les rendements les plus élevés au moindre coût.

Quoiqu'il en soit, l'apparition des cas d'entérotoxémies, comme l'écrit JOUBERT (32) « correspond à une faillite de l'écosystème, défini pour chaque espèce, représentant l'association micro-organismes autochtones symbiotiques sur muqueuse intestinale, et ce sont les facteurs prédisposants qui contribuent à provoquer la rupture de l'équilibre entre milieu-organisme ».

II

ÉTIOLOGIE DES ENTÉROTOXÉMIES

A. *Causes déterminantes*

B. *Causes favorisantes*

II

ETIOLOGIE DES ENTÉROTOXÉMIES

A. CAUSES DÉTERMINANTES

a) *Rôle des clostridiaceae*

Ce sont des clostridiaceae du genre welchia, productrices d'exotoxines, de nature protéique.

On rencontre ces germes dans le sol, dans les eaux vives usées ou stagnantes, les boues des rivières et des étangs, les poussières. Ce sont des hôtes normaux du tube digestif de l'homme et de nombreuses espèces animales. Ils sont constants dans les matières fécales. On les rencontre à la surface des viandes, dans le foie, la rate et les reins.

La contamination des farines de viande au cours de leur fabrication, du transport ou pendant la conservation dans les dépôts est à signaler.

Les rats et les souris toujours présents dans les usines d'alimentation du bétail disséminent le germe. Etant donné que les farines de viande contiennent 8 à 10 % d'humidité, les germes trouvent un milieu propice à leur prolifération.

Les aliments d'origine végétale peuvent être infectés. Les germes se rencontrent dans la luzerne à la suite d'irrigation avec des eaux polluées ou à la suite d'épandage de fumier.

Résistance des germes.

Les formes végétatives de *welchia perfringens* et de *welchia agni* sont détruites à 60° en quelques minutes, en 2 jours à 37°. Le formol au 1/10^e les détruit en 5 minutes, elles résistent très peu de temps à la putréfaction et dans les conditions normales sont rapidement détruites dans le tube digestif.

Les spores sont plus résistantes. Elles résistent à des températures de l'ordre de 120° pendant dix minutes en atmosphère sèche. Le formol à 1/100^e les détruit en deux heures.

Quant aux toxines, elles sont thermosensibles et détruites en quelques minutes à 60°.

b) *Action physiopathologique des toxines des clostridiaceae*

Facteur Alpha.

— Le facteur alpha est sécrété essentiellement par *welchia perfringens* type A.

C'est une lécithinase, plus précisément une phospholipase C.

C'est un facteur hémolytique, peu léthal et assez nécrotique. Il hémolyse les hématies de mouton, tue la souris par injection intraveineuse et produit une nécrose cutanée chez le cobaye en injection intradermique.

Son activité est de type enzymatique : en effet la toxine α agit à très faible dose, elle est de nature protéique, son action dépend du pH et elle est activée par les groupements thiols SH (48).

Selon Katitch (34) la toxine α possède une activité hémolytique *in vivo* bien supérieure à celle des facteurs θ ou δ. Le facteur théta a l'activité hémolytique la plus basse.

A la suite de l'injection de toxine au rat l'action lytique sur les hématies est maximale après 12 heures. Le nombre des globules rouges a diminué de 42,32 % et l'hémoglobine de 16,9 %.

Ellener (1960) a démontré la concentration de la toxine marquée par des éléments radioactifs dans les parenchymes et son absence dans le muscle strié.

Pour Mac Ferlane (1950) elle inhibe l'oxydation aérobie du succinate par les tissus en agissant sur les mitochondries, empêchant ainsi la formation de cytochrome oxydase.

— *Inhibiteurs non immunologiques de la toxine α.*

Selon les données de la littérature l'activité de la toxine dépend de la présence dans le milieu des Cations Ca^{++}, Co^{++}, Zn^{++}, Mn^{++}.

Bel'Gova (3), dans les tests effectués sur hématies de lapin a montré que les sels disodiques et calciques-disodiques de l'acide ethylène tétraacétique produisent une chute statistiquement significative de l'action hémolytique de la toxine. De même la priorité doit être donnée au Cation Mn^{++} pour l'action hémolytique de la toxine.

Moskowitz (39) a démontré que l'E.D.T.A. peut protéger les animaux contre une dose létale de toxine et contre une injection expérimentale provoquée par le germe.

L'action de l'agent chélateur est due probablement à ses propriétés complexantes, d'autant plus que l'inhibition de l'activité de la toxine peut être inversée par la présence des ions Zn^{++}, Ca^{++}, Co^{++} ou Mn^{++} aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*.

Lynch et Moskowitz (37) ont fait des recherches sur la capacité relative des deux chélateurs : l'E.D.T.A. (Ethylène diamine tétraacétate disodique de calcium et le D.T.P.A. (Ethylène triamine pentaacétate trisodique de calcium) dans la protection d'un animal contre une dose létale de la toxine :

— D.T.P.A. se révèle 10 à 20 fois plus actif que l'E.D.T.A., car il agit sur le cation Ca^{++}.

— Il semble que le pouvoir inhibiteur des chélateurs soit bien supérieur *in vitro*.

— Ces chélateurs ont une activité certaine *in vivo*.

D'autres chélateurs tels que H.E.D.T.A., N.T.A., etc., ont été testés, ils ont les mêmes effets que l'E.D.T.A.

Il en résulte que plusieurs acides aminés polycarboxyliques pourraient être utilisés dans le traitement des entérotoxémies.

Pour BITTNER et ARDELEANU (6) : les résultats les plus satisfaisants sont obtenus par l'association :

— Sérum antiperfringens + pénicilline + bacitracine + E.D.T.A.

Facteur Béta.

Il s'agit d'un facteur élaboré par *welchia agni* type B et *welchia agni* type C. Cette toxine est létale et nécrosante.

Facteur Epsilon.

— C'est un facteur élaboré par *welchia agni* type B et D, une protoxine thermostable.

Elle est fortement létale quand elle est activée par la trypsine, sa sécrétion exige un milieu riche en protéines.

— La toxine ε est considérée comme étant à l'origine des entérotoxémies du mouton. Plusieurs auteurs pensent que la mort des animaux atteints résulte de l'absorption de la toxine produite par les germes présents dans les aliments du bétail. De même la suralimentation est un facteur prédisposant dans la production de cette toxine.

— KELLAWAY (1940) a étudié les effets neurotoxiques du facteur epsilon et a observé qu'à la suite de l'injection de toxine par voie intraveineuse, le taux de glucose sanguin augmente; on observe une hyperpnée due à la diminution de la réserve alcaline. Les symptômes cliniques résultent de l'action de la toxine sur le système nerveux central.

— Le pouvoir pathogène de la toxine ε sur le tissu nerveux a suscité diverses recherches au cours de ces dernières années. Ce pouvoir pathogène a été étudié particulièrement par GRINER (20).

Après injection par voie endoveineuse d'une toxine purifiée diluée dans 50 ml d'eau peptonée, l'auteur a distingué deux formes d'intoxication :

— forme aiguë et forme subaiguë.

Après la mort des animaux, GRINER a étudié les lésions macroscopiques et microscopiques, ces dernières se révélant plus intéressantes. Les lésions histopathologiques sont caractérisées par des zones de nécrose observées dans le ganglion basal, dans le

thalamus, dans le locus Niger, dans la substance subcorticale et le cervelet de la plupart des agneaux atteints d'une intoxication aiguë. Ces lésions offrent les caractéristiques suivantes : congestion vasculaire, dégénérescence des endothéliums et des parois des vaisseaux, œdème perivasculaire prononcé et œdème intercellulaire. Les modifications apparues dans les neurones et les névroglies semblent être liées à l'augmentation de la transsudation plasmatique.

Dans la forme subaiguë l'œdème précède la nécrose.

Les souris blanches présentent un intérêt considérable dans l'étude des effets neurotoxiques de la toxine. Les lésions de l'encéphale sont liées, à l'origine, à une augmentation de la perméabilité vasculaire suivie d'œdème, de ramollissement, de nécrose liquéfiante et de guérison par cicatrisation gliale.

L'étude de la distribution de sérumalbumine marquée à l'iode 131 dans le cerveau des agneaux confirme l'histopathologie de l'œdème cérébral (21).

Par conséquent la toxine ε agit d'abord sur le système vasculaire, provoquant une augmentation de perméabilité de celui-ci.

— Les résultats sont en accord avec les recherches de Bullen et Batty qui rapportent que l'administration par voie orale de toxine ε augmente la perméabilité de l'intestin chez la souris (8), ce qui permet le passage de la toxine dans la circulation générale aux premiers stades de la maladie.

— Trifonov et Sotirov (55) ont étudié l'influence de la toxine ε sur le fonctionnement de la corticosurrénale chez le mouton et le lapin. Après administration de la toxine et l'apparition des symptômes cliniques, la concentration sanguine des corticostéroïdes et leur élimination urinaire décroissent. Ils augmentent au cours d'un stade ultérieur de l'intoxication. Le taux d'acide ascorbique dans le Cortex surrénalien des moutons morts expérimentalement est 60 fois plus faible que chez les témoins, par contre il est plus élevé chez les lapins. Une hypérémie a été observée histologiquement dans la zone fasciculée du Cortex surrénalien.

Quel est le rôle et la participation de l'adrénaline dans le développement d'une hyperglycémie provoquée par l'action du facteur epsilon ?

Cette question a été étudiée par SOTIROV (52) dans des expériences effectuées sur 12 moutons et 12 lapins. Il a vérifié que l'hyperglycémie ne dépend pas de la sécrétion d'adrénaline dans l'organisme des animaux, cependant l'adrénaline participe au développement de cette hyperglycémie.

Facteur Iota.

Toxine importante chez *welchia perfringens* type E. Elle est responsable, chez le veau, d'une diarrhée hémorragique et nécrosante rapidement mortelle.

Autres facteurs :

Leur action semble limitée à des altérations au niveau de la barrière intestinale (2).

B. CAUSES FAVORISANTES

Les microorganismes du genre *welchia* sont des germes telluriques et des hôtes normaux du tube digestif de nombreuses espèces animales, du mouton en particulier. Ces germes ne deviennent pathogènes qu'à la suite d'un dysfonctionnement de l'appareil digestif dû à l'intervention des facteurs intrinsèques et extrinsèques.

a) *Facteurs intrinsèques*

— *L'espèce.*

Les entérotoxémies sévissent chez de nombreuses espèces animales mais elles sont très fréquentes chez les ruminants et en particulier le mouton qui est l'animal le plus exposé à ces maladies. Cette prédilection tient à une physiologie particulière du tube digestif des ovins (58). En effet l'élimination des toxines d'origine gastrique et intestinale est plus difficile dans l'espèce ovine que dans les autres espèces pour les raisons suivantes :

— L'intestin du mouton a une longueur d'environ 30 mètres ainsi qu'une grande surface d'absorption.

— La cavité abdominale est peu volumineuse, elle doit abriter les estomacs, le foie, le rein et ces 30 mètres d'intestin disposés en de multiples anses et spires ainsi qu'un ou plusieurs fœtus pendant la gestation.

— Le mouton par rapport aux animaux élevés pour la production de viande, a le foie le plus petit par rapport à son poids corporel. Il sécrète moins de bile que les autres espèces.

— La surface filtrante de ses reins en cm^2 par m^2 de surface corporelle est moins importante que chez le porc, ainsi que chez les bovins. Si l'irrigation sanguine des reins du mouton est supérieure à celle du porc, elle est plus petite que celle des bovins et la quantité d'eau absorbée en 24 heures par kilogramme de poids vif n'est pas égale à la moitié de celle absorbée par un bovin ou un porc.

— *La Race.*

C'est un facteur très important. Les entérotoxémies s'observent chez les races précoces améliorées, à croissance rapide, soumises à un « forçage zootechnique ». Ce sont les moutons de race south down, ou les croisements de cette race avec les races autochtones en France qui paient le tribu le plus cher à la maladie (11).

— *L'âge.*

Les entérotoxémies frappent les sujets de tous âges. La dysenterie des agneaux atteint seulement les animaux de moins de 15 jours. L'entérotoxémie proprement dite apparaît sur les agneaux à l'engraissement, d'un mois à un an et sur les brebis engraissées après réforme.

— *L'individu.*

Les sujets pléthoriques sont les plus exposés à cette maladie. Certaines déficiences organiques favorisent la génèse des entérotoxémies. Les lésions pancréatiques acineuses provoquent une

diminution du taux de sécrétion glandulaire exocrine. Il en résulte une stéatorrhée par déficience lipasique et une hyperazotorrhée par manque de trypsine (32). Une déficience hépatorénale peut alors intervenir et favoriser l'infection par des germes jusque-là peu pathogènes.

b) *Facteurs extrinsèques*

— *Le climat.*

Les formes suraiguës d'entérotoxémies apparaissent le plus souvent à la suite de dépressions barométriques, d'orages, de pluies froides, etc. De même la consommation d'herbe humide et l'absorption d'eau très froide ne sont pas étrangères à leur apparition. Le refroidissement produit une brutale atonie digestive qui favorise la prolifération bactérienne. Les facteurs climatiques peuvent intervenir également en favorisant une croissance intense d'herbe riche en protéines.

— *Le parasitisme.*

Les parasites intestinaux (strongles, œsophagostomes, créent par leur action traumatisante des portes d'entrée aux germes anaérobies.

Les parasites hépatiques (douves) provoquent des lésions nécrotiques du tissu hépatique et l'obstruction des canaux biliaires. Ces lésions favorisent la multiplication des germes et la production de toxines. Ces parasites jouent également le rôle de vecteurs des agents microbiens lors de leur ingestion. Ils accentuent la pollution du tube digestif des animaux.

D'après Jansen (29) un autre facteur favorisant d'ordre thérapeutique est le traitement anthelminthique. Celui-ci favoriserait l'apparition des entérotoxémies chez le mouton. L'auteur administre dans le duodémum de huit moutons non immunisés, sous anesthésie locale, 20 ml d'une culture de *welchia agni* type D. Dix de ces moutons reçoivent une dose thérapeutique de phénothiazine (0,2 g/kg de poids vif). Les deux témoins ont survécu

tandis que les six moutons traités sont morts. KATITCH et coll. (25) nient l'influence des anthelminthiques sur le déclenchement des entérotoxémies.

— *Facteurs d'ordre thérapeutique.*

L'usage abusif de certains antibiotiques, administrés sans contrôle médical perturbe l'équilibre de la flore digestive. Les médications neuro-endocriniennes peuvent favoriser l'apparition des entérotoxémies. Une intervention chirurgicale si bénigne soit-elle ou bien vaccinale est une cause favorisante.

— *Le transport et la stabulation des animaux.*

Sont générateurs de modifications enzymatiques profondes accrues par les changements de températures au cours du voyage, ce qui entraîne une augmentation du taux des protéines sériques; les glucoprotéines retrouvent leur taux normal après quelques jours (17).

FLACHAT et VAN HAVERBECKE (19) soulignent qu'un trouble métabolique inapparent peut avoir des conséquences graves à la suite d'une simple agression au cours du transport.

— *L'alimentation.*

L'intensification de la production fourragère liée à l'utilisation d'engrais amoniacaux et potassiques : si l'on apporte aux pâturages des engrais et notamment des ammonionitrates dans des proportions croissantes, le taux de matières protéiques végétales augmente rapidement.

La suralimentation : en dehors d'un régime protéique trop riche ou de surcharges alimentaires, il peut s'agir aussi bien :

— d'un changement brusque d'alimentation;

— d'une insuffisance de lest cellulosique si la ration est trop concentrée;

— de l'utilisation d'en ensilage moisi ou mal conservé;

— d'un sevrage mal conduit et mal dirigé;

— du passage brusque d'une alimentation cellulosique d'hiver à une alimentation à base de fourrages verts riches en légumineuses printanières;

— les variations de la quantité et de la qualité de l'aliment sont souvent invoquées pour expliquer l'éclosion d'une entérotoxémie dans un troupeau. La dysenterie des agneaux est l'apanage des plus beaux sujets absorbant rapidement une grande quantité de lait ce qui entraîne une dilatation de la caillette qui à son tour déclenche une atonie digestive réflexe, l'acidité diminue entraînant une pullulation microbienne.

III

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA PATHOGÉNIE DES ENTÉROTOXÉMIES

A. *Travaux antérieurs*

B. *Expérimentations personnelles*

III

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA PATHOGÉNIE DES ENTÉROTOXÉMIES

A. TRAVAUX ANTÉRIEURS

De nombreux travaux ont été effectués sur la pathogénie des entérotoxémies. Les premières tentatives ont démontré le rôle de l'alimentation dans la multiplication des germes du genre *welchia* dans le tube digestif des animaux.

— Bullen et Scarisbuck (10) démontrèrent que la suralimentation joue un rôle essentiel dans le développement de la maladie expérimentale. L'infection sans suralimentation est inefficace. L'ingestion de culture de *welchia agni* type D par des moutons après un repas copieux de céréales ou de luzerne peut provoquer l'apparition d'une entérotoxémie aiguë typique.

— Pour Bullen et Batty (9) l'absorption d'une quantité excessive d'aliments et l'écoulement ralenti d'une culture en milieu liquide de *welchia agni* type D dans le duodénum du mouton est indispensable à l'apparition de la maladie. C'est la présence de nourriture non digérée ou incomplètement digérée dans l'intestin qui stimule la multiplication des germes et la production de leurs toxines dans le tractus intestinal.

Cependant en ce qui concerne *welchia agni* type C une entérotoxémie peut se manifester dans les troupeaux sous-alimentés et en l'absence d'un excès de matières azotées alimentaires (58).

— KATITCH (34) a fait des expériences pour reproduire l'entérotoxémie sur des ovins :

— En introduisant un demi-litre de culture en bouillon de *welchia agni* type C par voie orale, il n'obtient pas la maladie.

— L'introduction d'une grande quantité de toxine dans l'intestin grêle chez des moutons nourris avec des aliments verts provoque la mort dans tous les cas, alors que des moutons nourris avec des concentrés et recevant la même quantité de toxine ont survécu.

— L'injection par voie intrapéritonéale d'une grande quantité de toxine entraîne la mort des animaux.

— JANSEN et ALEXANDER (30) ont effectué des recherches très intéressantes sur la reproduction expérimentale des entérotoxémies. Ces auteurs injectent dans l'iléum 1 ml d'une culture de *welchia agni* type B; l'animal succombe en 24 heures à condition que celui-ci ne possède pas d'antitoxine β dans son sérum. Ceci est intéressant pour montrer que la toxine seule injectée dans l'intestin grêle ne peut être responsable de la mort de l'animal. L'injection dans la lumière intestinale de l'animal de filtrat toxique de culture ne permet pas de reproduire la maladie. Au contraire l'animal survit et aucun symptôme n'est signalé. La maladie n'est pas décelable lorsqu'on injecte la culture dans la première moitié du duodénum. L'action pathogène de *welchia agni* type B sur la barrière intestinale se situe dans les segments aboraux de l'intestin grêle. Par contre DOLLING et ROSS pensent que le développement de *welchia agni* type D se ferait dans des segments plus antérieurs (réf. in : 2).

— JANSEN (28) a cherché à reproduire la maladie du rein pulpeux provoquée par *welchia agni* type D en utilisant de la dextrine. Il a constaté que la dextrine stimule la production de la toxine ε *in vitro* pour une même concentration de glucose.

L'auteur a utilisé le protocole expérimental suivant :

— Il a vérifié d'abord que le sérum des moutons ne contenait pas d'antitoxine ε.

— Les animaux d'expérience ont été nourris avec des granulés concentrés et de la luzerne, à volonté.

— Une culture de 6 heures de *welchia agni* type D additionnée d'une solution de dextrine à 40 % a été injectée directement, après laporotomie sous anesthésie locale, dans le duodénum. JANSEN a constaté :

1° que l'injection de 5 ml de culture de 6 heures en même temps qu'une solution de 20 ml de dextrine provoque l'apparition d'une entérotoxémie mortelle;

2° que l'injection de 20 ml de culture sans dextrine n'affecte pas le mouton;

3° si la quantité de dextrine est inférieure à 20 ml, la maladie n'apparaît pas.

De même il a vérifié que la mort des sujets d'expérience était bien due à l'entérotoxémie après détection de la toxine ε dans le contenu de l'intestin.

L'isolement de *welchia agni* type D du contenu intestinal et l'isolement du germe dans le foie et le rein. Il conclut d'autre part que 0,15 unité d'antitoxine ε suffit pour protéger le mouton contre la reproduction expérimentale de la maladie.

B. EXPÉRIMENTATIONS PERSONNELLES

Tous les auteurs qui se sont penchés sur le problème de la reproduction expérimentale des entérotoxémies du mouton reconnaissent le rôle essentiel de l'alimentation dans la multiplication pathologique des bactéries du genre *welchia* au niveau du tractus intestinal. Cependant les résultats expérimentaux divergent en ce qui concerne l'importance des toxines synthétisées par ces germes lors du déclenchement de ces toxi-infections (2).

Les expérimentations décrites ici constituent un travail préliminaire. Un protocole à long terme sera également défini.

Le but de cette étude est moins de préciser le rôle étiologique de l'alimentation, du parasitisme, ou des méthodes d'élevage (11, 16, 17, 50) dans l'apparition de cette « maladie de civilisation », que de définir *in vivo* et *in vitro* l'influence respective des germes du genre *welchia* et de leurs toxines avec ou sans modification expérimentale de la motricité digestive en fonction de l'intégrité anatomofonctionnelle de la barrière intestinale chez le mouton (56).

1° Travaux préliminaires

a) *Matériel et méthodes* (*).

— On administre par voie duodénale, iléale ou jéjunale une souche de *welchia agni* B (South Africa) : culture de 8 heures en bouillon viande, foie glucosé sans rectification du pH.

— On recherche ici une bonne croissance microbienne et non pas la toxinogénèse. Les germes sont centrifugés et lavés trois fois avec du soluté isotonique de NacL pH 7 et remis en suspension de façon à obtenir 4.10^9 germes/ml.

— On administre également par la même voie la toxine de *welchia agni* variété Wilsdoni D culture de 14 heures à 33° en bouillon viande foie glucosé 10 % à pH 7 additionné de 5 % de sang de mouton. Rectification du pH à 8 en permanence après 3 heures de culture. Trypsination 1 heure à 37° à pH 8 (trypsine Merck 2 000 E.I. à 1/100). Toxine centrifugée puis filtrée et conservée à + 4° à pH 7.

Titre : 25 000 DMM/ml et 1 300 LF/ml (technique de primofloculation décrite par Jansen (réf. in : 56).

— *Brebis adultes :* alimentées normalement sans supplémentation protéinique ou glucidique, munies de cathéters laissés à demeure dans le duodénum (à 10 cm de pylore) ou dans l'iléon (à 1 m de la valvule iléo-caecale) ou d'une anse isolée de Thiry vella (cf. fig. 1). Une propulsion continue du contenu de l'anse isolée peut être assurée simplement en reliant les deux canules à un tuyau de diamètre convenable.

— Les variations spontanées ou provoquées de la motricité intestinale sont étudiées par électromyographie selon une technique déjà décrite par Ruckebusch et Laplace (réf. in : 56). L'atropine est utilisée comme agent pharmacologique d'hypomotilité digestive (0,1 mg/kg toutes les 36 heures). La température est mesurée de 15 en 15 mn. La fréquence cardiaque est enregistrée sur polygraphe.

---

* Travail effectué en collaboration avec la chaire de Physiologie, Pharmacodynamie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (France).
Professeur Y. Ruckebusch, Docteur P. Barbey.

b) *Effets de l'administration de* welchia agni *B ou de la toxine ε.*

1) Dix jours après avoir mis en place un cathéter intraduodénal sur une brebis et avoir constaté une motricité intestinale normale, on injecte 75 ml de culture centrifugée de *welchia agni* B, mélangés à 75 ml de bouillon V.F. glucosé additionnés de 5 % de sang de mouton (témoin négatif avec milieu de toxigénèse ε) et de 50 ml de tampon pH 7. La motricité augmente momentanément. Le retour à une valeur normale s'effectue en 30 mn. Il n'apparaît aucune variation de la température de l'animal (38°6). L'ensemencement sur milieu bouillon viande, foie, thioglycolate, de prélèvements sanguins effectués toutes les heures pendant 24 heures reste négatif, l'animal reste en bon état général.

2) Dix jours après cette première expérimentation le péristaltisme étant normal et l'état général satisfaisant on constate que l'injection duodénale à la même brebis de 75 ml de culture centrifugée de *welchia* type B mélangés à 75 ml de toxine ε puis 50 ml de tampon pH 7, reste également sans effet.

3) L'injection iléale à une autre brebis alimentée normalement, dont l'intestin est paralysé par l'atropine depuis 24 heures, du mélange *welchia agni* B (100 cc) et de toxine ε (100 cc) est suivie d'une forte hyperthermie selon la chronologie suivante :

témoin	38°7
100 mn après injection	39°2
120 mn après injection	39°4
160 mn après injection	39°6
180 mn après injection	39°8

et la mort de l'animal au bout de 14 heures.

Lésions

α) *Intestin.*

L'examen macroscopique montre une congestion intestinale importante; pas de fausse déglutition; pas de météorisation.

L'examen microscopique met en évidence :

— une véritable abrasion de la muqueuse et une abondante infiltration (cellules mononuclées) de la sous-muqueuse correspondante en amont et en aval du cathéter;

— une ulcération étendue de la muqueuse avec intense réaction inflammatoire subaiguë de la sous-muqueuse.

β) *Le foie.*

— Infiltration des espaces portes par des cellules mononuclées disposées en foyers;

— on observe également des stases et des lésions inflammatoires subaiguës périportales.

Examen bactériologique

L'examen bactériologique du sang et de la moëlle osseuse est négatif, celui du rein a révélé une *welchia type* A peu toxinogène probablement hôte normal du tractus digestif, ayant profité de la toxi-infection expérimentale pour franchir la barrière intestinale, et celui du foie *welchia agni* type B classique, pure pathogène et toxinogène (175 L.F. après culture de 4 heures en milieu de toxinogénèse).

Dosage de la toxine ε dans l'anse isolée et au niveau de la veine porte

α) *Dans l'anse isolée.*

— Toxine injectée dans l'anse : 1 300 L.F./ml, 25 000 D.M.M./ml.

— Toxine prélevée dans l'anse à la mort de l'animal : 1 300 L.F./ml (titre constant), 5 000 D.M.M./ml (diminution du titre).

β) *Au niveau de la veine porte.*

La toxine n'a pu être titrée au niveau de la veine porte.

La diminution du pouvoir létal de la toxine ε par toxoidation est due aux mauvaises conditions de conservation dans l'anse isolée (essentiellement diminution du pH, le titre floculant étant le reflet de la valeur immunologique de la toxine encore létale *in vivo* chez la souris ainsi que du toxoid.

C. DISCUSSIONS

Les expériences 1 et 2 montrent que les quantités massives de germes et / ou de toxines sont bien supportées par voie duodénale chez la brebis dont la motricité est normale. L'alcalinité du milieu intestinal qui retarde la destruction des germes, et de la toxine a facilité dans l'expérience 3, l'apparition de la toxi-infection mortelle, ceci par la voie iléale, c'est-à-dire ne mettant en cause qu'une faible surface de l'intestin.

Il semble d'autre part à la suite de ces trois expérimentations qu'une paralysie artificielle de la motricité intestinale sur une brebis alimentée normalement, favorise le passage des germes et des toxines à travers la barrière intestinale et provoque une toxi-infection mortelle à *welchia agni* B.

Une expérimentation non encore réalisée, au cours de laquelle les *welchia agni* B seront inoculés dans les mêmes conditions en l'absence de toxine ε permettra de définir l'importance de la présence de cette toxine dans le franchissement de la barrière intestinale par *welchia agni* B.

L'expérience montre effectivement que sur un segment intestinal isolé il est possible de déclencher une toxémie suraiguë mortelle en injectant de la toxine ε avec vraisemblablement sinon une effraction de la barrière intestinale, du moins une augmentation de sa perméabilité.

2° Projet d'expérimentation a long terme

a) *Marquage des germes et des toxines* (*).

L'analyse d'un hydrolysat acide de toxine ε purifiée par précipitation au sulfate d'ammonium et dialyse, met en évidence un pic important de glycine (cf. fig. 2).

---

* Travail réalisé en collaboration avec le service de Chimie et Physique biologiques et médicales : Pr Rico, Pr Lorgue (Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, France).

Les toxines seront marquées par l'incorporation de glycine C_{14} ajoutée au milieu de toxinogénèse. Les *welchia agni* type B seront marquées au niveau de l'A.D.N. de ce germe par incorporation de phosphore 32 (phosphate de sodium) additionné à un milieu de croissance microbienne. La centrifugation permettra d'isoler le culot microbien et le surnageant.

b) *Protocole expérimental proprement dit.*

In vivo : Le rôle respectif des germes marqués, de la toxine marquée et de l'hypomotilité intestinale, sera étudié par l'administration dans une anse isolée normale ou paralysée soit de germes soit de la toxine. Le comptage isotopique permet d'estimer les variations de perméabilité de la barrière intestinale.

On étudiera :

1) Les variations de la motricité intestinale (Electromyographie).

2) Les variations électrocardiographiques et l'évolution de la température rectale.

3) Les variations de concentration de la toxine dans la lumière intestinale et au niveau de la veine porte.

4) Les variations de volume de l'anse de thiry vella.

5) Les modifications de composition et de concentration des protéines, du mucus, des ions, au niveau de l'anse avec des doses croissantes de toxines et de germes.

6) A l'autopsie : Etude anatomo-pathologique et histologique des différents organes.

7) Prélèvements d'organes (foie, rein, moëlle osseuse, anse intestinale), de sang, d'excréments, et d'urine afin de réaliser une étude par comptage isotopique de la perméabilité intestinale, de la progression dans l'organisme et des voies d'élimination des germes et de la toxine, ainsi que l'étude par autoradiographie sur coupes d'organes congelés de la localisation des toxines et des germes au niveau des différents organes.

8) Diagnostic bactériologique post-mortem par prélèvement des différents organes et toxinogénèse des souches isolées.

In vitro : Technique des organes isolés. On utilisera des anses intestinales de lapin ou de mouton. Cette technique permettra d'étudier la réactivité intestinale vis-à-vis du transit de Li Cl de la toxine ε de *welchia agni* B, les variations de volume de l'anse isolée.

3° Autres problèmes a étudier

Est-ce que la protoxine ou l'anatoxine ont une influence sur la perméabilité de la paroi intestinale ?

Mêmes essais que précédemment sur les brebis vaccinées ou sérumisées avant ou pendant les expérimentations.

Essais de neutralisation de la toxine ε, par le sérum anti dans l'anse de Thiry vella et influence sur la perméabilité.

Etude des différences de perméabilité intestinale et de l'influence du pH au niveau du duodénum, du jejunum et de l'iléon.

Le système lymphatique joue-t-il un rôle dans la progression des toxines et des germes après franchissement de la barrière intestinale. Un cathéter au niveau du canal thoracique permettra l'étude de ce problème.

CONCLUSION

Ces expérimentations n'ont pour but que de préciser quelques points particuliers de la pathogénie des entérotoxémies.

1) Mettre en évidence l'importance de l'hypomotilité intestinale.

2) Définir le rôle respectif de la toxine et de *welchia agni* B en relation avec les modifications de la perméabilité de la barrière intestinale et le déclenchement de ces toxi-infections.

Aucun de ces facteurs ne semble constituer par lui-même un élément déterminant, mais ils semblent intervenir tous (56).

La brebis munie d'une anse jéjunale isolée constitue de ce fait une préparation de choix.

P.S. — *Nos remerciements vont à Messieurs les Professeurs* Godfrain, Van Haverbeke, *de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (France) et le Docteur* Benito *de l'Institut de Sérothérapie de Toulouse (France) pour avoir bien voulu assurer respectivement les examens chromatographiques, histologiques et bactériologiques.*

FIGURE 1 :

ANSE DE THIRY-VELLA

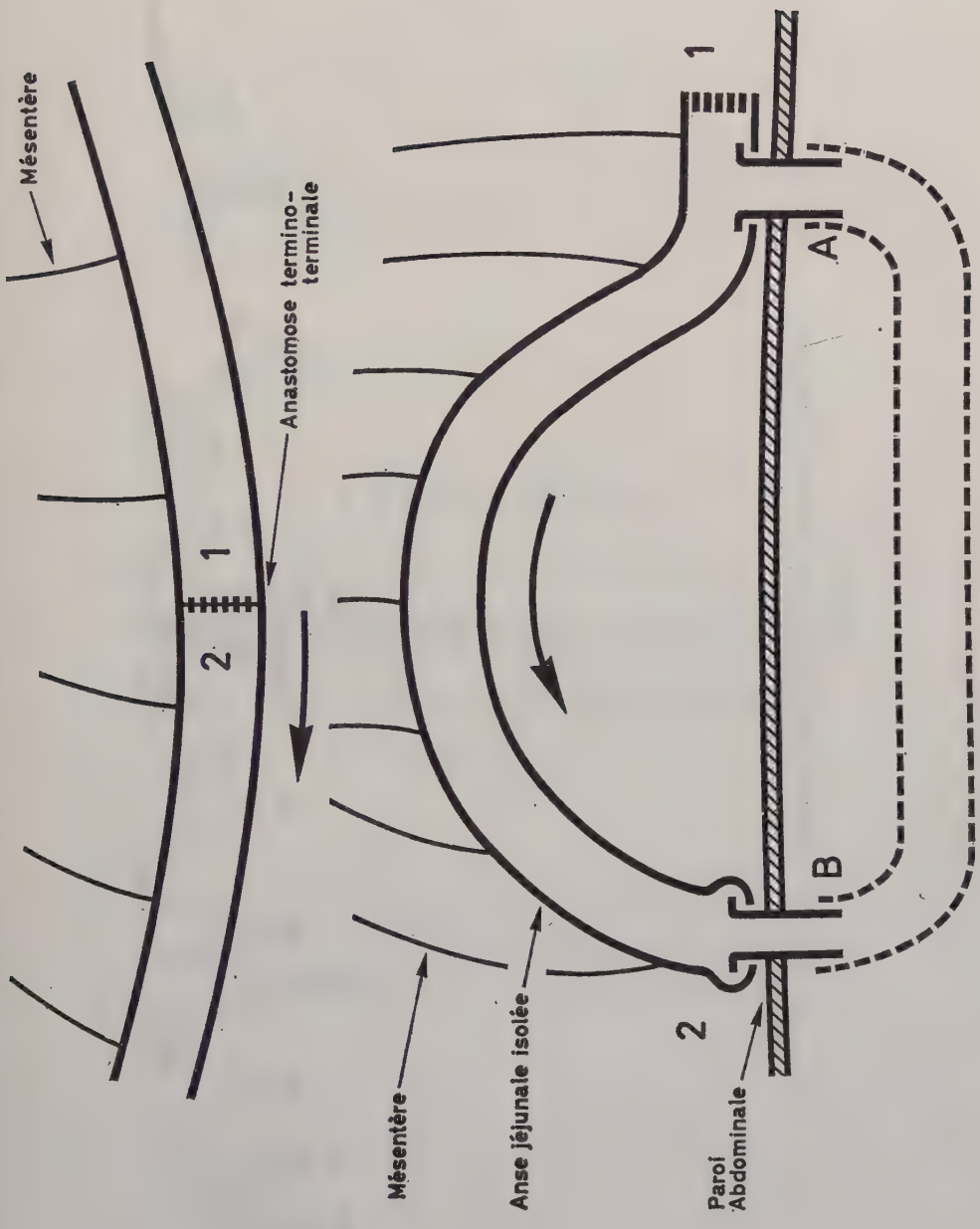
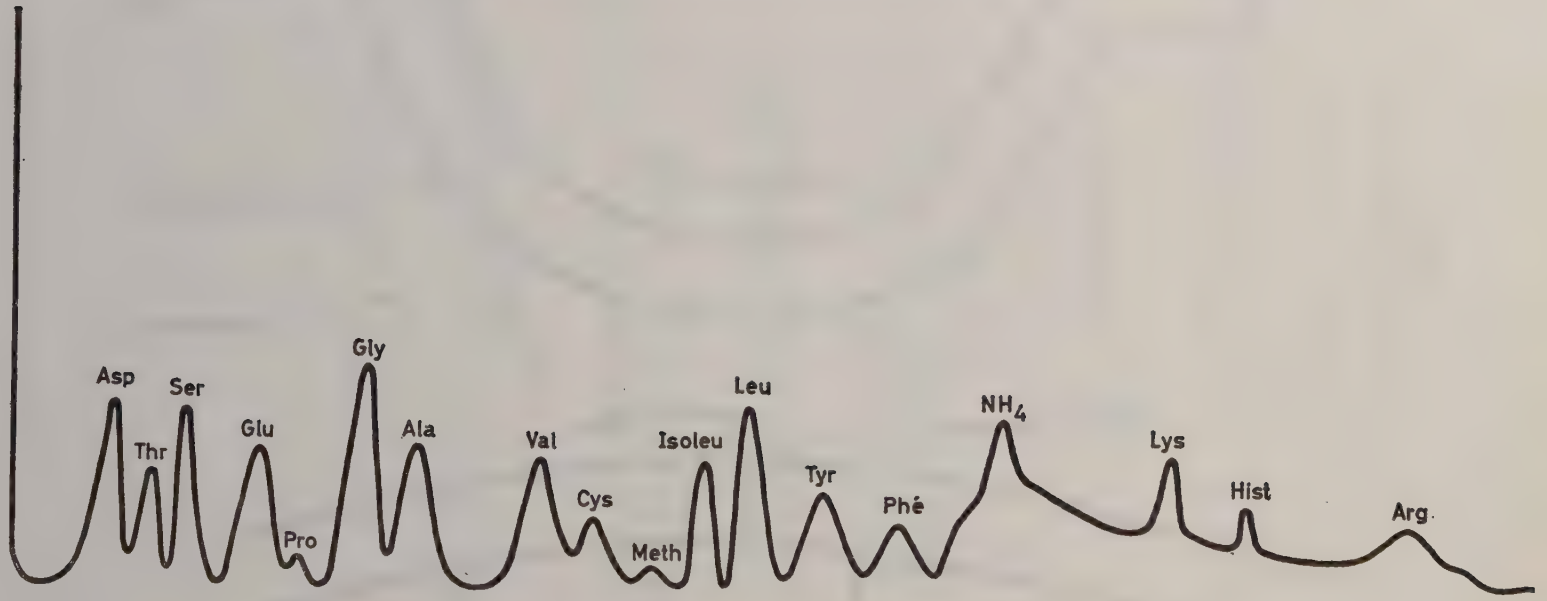


FIGURE 2 :

HYDROLYSAT ACIDE DE TOXINE ε PURIFIÉE
AUTOANALYSEUR D'ACIDES AMINES



IV

PATHOGÉNIE DES INTOXICATIONS ALIMENTAIRES PROVOQUÉES PAR WELCHIA PERFRINGENS TYPE A

IV

PATHOGÉNIE DES INTOXICATIONS ALIMENTAIRES PROVOQUÉES PAR *WELCHIA PERFRINGENS* TYPE A

A. *Caractères microbiologiques des* Welchia perfringens *Type A responsables d'intoxications alimentaires*

Welchia perfringens est un germe très répandu dans la nature. Son ubiquité est due à la résistance des spores. Plusieurs auteurs ont démontré sa présence à un taux élevé dans les denrées alimentaires, le sol et les poussières. Il a été décelé dans les matières fécales de l'homme et de l'animal. C'est un germe non cilié, immobile, sporulant seulement sur certains milieux de culture (46).

A la suite des travaux de Hobbs et Sutton (27) on distingue trois catégories de *welchia perfringens* type A :

1° Des souches classiques hémolytiques produisant des spores, survivant rarement plus de 10 minutes à 100°.

2° Des souches thermosensibles non hémolytiques produisant des quantités variables de lécithinase.

3° Des souches ne produisant que des traces de lécithinase non hémolytiques mais formant des spores thermorésistantes survivant à 100° pendant au moins 60 minutes. Ces germes ont la capacité de se multiplier à haute température. l'optimum étant de 43° à

47° ce qui explique le développement du germe dans les viandes cuites où les conditions d'anaérobiose sont favorables en particulier pendant la première étape de la cuisson et plus tard au cours de leur stockage.

Des changements de groupes peuvent se produire entre ces trois catégories. Bien que les microorganismes du troisième groupe aient été décrits classiquement comme responsables des intoxications alimentaires, il est maintenant reconnu que les souches des deux autres groupes sont également capables de provoquer de telles intoxications.

Welchia perfringens type A est responsable des « Entérotoxémies », « Enteric disease » et « Food poisoning ». Ce dernier terme est utilisé pour désigner la maladie humaine.

B. *Présence de ces germes dans les aliments du bétail*

Les progrès zootechniques dans tous les pays du monde imposent l'utilisation d'aliments industriels pour le bétail. Ces aliments sont préparés à partir de matières premières d'origine animale et végétale. Ils doivent avoir une haute valeur nutritive, obéir aux normes hygiéniques et en plus doivent être dépourvus de microorganismes pathogènes.

Ces dernières années la qualité hygiénique de ces aliments industriels a attiré l'attention des chercheurs et plusieurs études ont été effectuées sur les matières premières d'origine animale et végétale ainsi que sur les aliments composés. Prevot (45), Moraillon et Yalcin (38) ont signalé la présence de *welchia perfringens* type A et d'autres anaérobies dans les granulés alimentaires, les farines de viande et d'os et ceci en quantité massive jusqu'à 10^6 par gramme.

Popovic et Forsek (44) ont démontré la fréquence de la contamination des aliments du bétail par *welchia perfringens* type A. Pour ces deux auteurs l'examen bactériologique ayant porté sur 62 échantillons d'aliments composés d'origine animale différents, a permis de rassembler les résultats suivants :

— Des souches toxinogènes et pathogènes ont été isolées sur 45 prélèvements c'est-à-dire dans 83,9 % des cas, au nombre desquels 72,5 % des souches tyoxinogènes étaient de type A.

— Des souches atoxinogènes ont été isolées sur sept prélèvements.

— Dix prélèvements n'ont pas révélé de *welchia perfringens* type A.

Pour KATITCH et VONKITCHEVITCH (36) la luzerne et les farines d'origine animale sont un bon milieu de culture pour la multiplication de *welchia perfringens* type A. La farine de luzerne permet la production la plus importante de toxine.

De nombreuses publications récentes confirment le rôle des aliments concentrés infectés par *welchia perfringens* type A dans l'apparition des entérotoxémies du mouton et d'autres espèces.

MORAILLON et YALCIN (38) ont décrit une dysenterie mortelle apparue sur des agneaux de 8 à 15 jours alimentés au moyen d'une machine automatique avec du lait reconstitué. Un examen bactériologique de la poudre de lait et des viscères a démontré la présence de *welchia perfringens* type A fortement pathogène.

KATITCH (36) a constaté, après examen bactériologique chez 5 % de moutons ayant succombé à l'entérotoxémie que l'agent causal de la maladie était *welchia perfringens* type A.

FERRANDO et COTTEREAU (16, 11) ne sont pas de cet avis. Ces auteurs ont pu observer :

— Des cas d'entérotoxémie sans présence de *welchia perfringens* type A dans les aliments.

— Des cas d'entérotoxémies à *welchia agni* type D avec présence de *welchia perfringens* type A dans les aliments.

— Le plus souvent, des cas d'entérotoxémie à *welchia perfringens* type A avec présence du même type A dans les aliments.

Selon FERRANDO et COTTEREAU la recrudescence des cas d'entérotoxémie ne relève pas uniquement de la pollution des aliments du bétail par les germes anaérobies. Elle est la rançon du progrès zootechnique et de l'utilisation d'aliments riches en matières protéiques.

Les mêmes auteurs dans une expérimentation n'ont pu déclencher aucun trouble en faisant ingérer à des agneaux 2 000 000 spores de *welchia perfringens* pathogènes et toxinogènes et 2 000 000 spores de *welchia agni* type D pathogènes et toxinogènes (18).

CONCLUSION

Le rôle étiologique des aliments contaminés dans le déclenchement des entérotoxémies est bien connu.

Le pourcentage des entérotoxémies du mouton et du veau en relation directe avec la consommation d'aliments composés de type industriel a augmenté ces dernières années dans la plupart des pays.

La technique actuelle de stérilisation industrielle des cadavres d'animaux ne peut assurer en toute certitude la destruction des germes anaérobies sporogènes que l'on retrouve d'ailleurs dans les aliments (31).

C. *Technique de l'anse ligaturée*

L'une des meilleures techniques d'étude expérimentale du pouvoir pathogène de *welchia perfringens* type A est la technique dite de l'anse ligaturée, elle est utilisée chez l'agneau (24) et chez le lapin (12).

Après injection d'une culture dans l'anse intestinale ligaturée, on observe une distension du segment iléal, cette distension est due à l'accumulation de liquide. Les réactions sont plus nettes lorsque les bactéries injectées dans l'anse sont remises en suspension dans du lait.

Cette réaction est obtenue avec toutes les souches provenant des toxi-infections alimentaires. Au contraire les souches d'origine différente ne donnent pas de réponse.

Il est possible d'obtenir chez le lapin, par injection dans l'iléum non ligaturé, une maladie expérimentale (13).

YALE et BALISH (59) ont étudié la strangulation ischémique et hémorragique des segments intestinaux ligaturés sur des rats « germ free » individuellement contaminés par une à sept souches isolées de *welchia perfringens* type A. Les résultats sont les suivants :

1° Les rats contaminés par une seule souche et soumis à la strangulation intestinale ischémique ou hémorragique meurent rapidement.

2° La présence de sang dans la lumière intestinale n'augmente pas l'action de *welchia perfringens* type A lors de la strangulation ischémique.

3° Bien que certaines souches soient plus toxiques que d'autres, la plupart des souches responsables de toxi-infections alimentaires entraînent la mort avec la même rapidité que les souches classiques.

4° La production massive de gaz par certaines de ces souches entraîne la rupture précoce des segments ligaturés et la mort rapide des animaux.

L'injection intraluminale de *welchia perfringens* au niveau de la partie distale de l'intestin grêle de rats « germ-free » produit des lésions typiques de pneumatose intestinale.

D. *Le facteur entéropathogène*

Lorsque *welchia perfringens* type A se développe dans un milieu contenant de la lecithine, ce germe produit une enzyme qui hydrolyse la lecithine et forme de la phosphorylcholine :

$$\text{Lecithine} + H_2O \xrightarrow[\text{Phospholipase C}]{} \text{phosphorylcholine} + \text{Diglycéride}$$

Nygren (43), dans des expériences effectuées sur divers animaux, suggère que la phosphorylcholine, produit d'hydrolyse de la lécithine par la toxine α (phospholipase C), est responsable des toxi-infections alimentaires. L'action pharmacodynamique de cette substance est marquée par :

— une accélération de la motricité intestinale;

— une amplitude plus grande des contractions;

— une évolution du tonus musculaire;

— des flux diarrhéiques apparaissent chez des singes à la suite d'ingestion de phosphorylcholine.

Les mêmes résultats sont obtenus avec des filtrats de culture de *welchia perfringens* dans un milieu contenant de la lécithine. Aucune réaction n'a été observée lorsqu'on utilise des préparations dépourvues de phosphorylcholine.

Cependant des découvertes récentes éliminent ces suggestions. Ces réusltats ne sont pas reproductibles chez toutes les espèces animales (24,57). On ne peut incriminer la toxine α. Administrée *per os* ou injectée dans l'anse ligaturée, elle n'engendre pas le moindre symptôme et le délai de transit intestinal n'est pas affecté.

L'absorption *per os* ou l'injection intraduodénale de cellules en multiplication ainsi que de liquides surnageants de cultures de *welchia perfringens* type A entraîne l'apparition de troubles digestifs. Les troubles digestifs (diarrhée) sont obtenus après une période d'incubation de 13 heures (23). L'examen anatomopathologique de l'intestin ne révèle pas de gosses lésions ni d'invasion de la muqueuse par des cellules bactériennes.

L'injection par voie intraduodénale de cellules en multiplication d'une souche de *welchia perfringens* type A à des agneaux immunisés avec une anaculture de la même souche n'empêche pas l'apparition de diarrhée et par conséquent ne protège pas les animaux contre une entérotoxémie expérimentale (23). Cela explique les échecs de la vaccination de l'animal contre les entérotoxémies dues à *welchia perfringens* type A.

Hauschild et coll. (24) ont remarqué qu'il n'y a aucune proportionnalité entre l'intensité de la réponse au test de l'anse ligaturée et le pouvoir toxinogène α d'une souche.

En effet l'injection d'une culture de *welchia perfringens* en suspension dans un milieu neuf dans l'anse intestinale ligaturée du mouton provoque une accumulation liquidienne ainsi qu'une sporulation *in situ*.

L'accumulation de liquide dans l'anse ligaturée ne se produit pas chez le mouton ayant reçu une culture totale ou le surnageant de la culture ou uniquement le milieu.

L'antitoxine α injectée dans les anses ligaturées en même temps qu'une culture de *welchia perfringens* en suspension dans un milieu neuf n'empêche pas une accumulation liquidienne, donc cette toxine n'intervient pas.

De même les auteurs ont noté l'absence de cette toxine dans l'intestin des agneaux abattus au début des manifestations de diarrhée causée par *welchia perfringens* type A.

Pour Niilo (42) l'absence de nécrose au niveau de la peau du cobaye à la suite d'injection intradermique d'extraits cellulaires d'une souche de *welchia perfringens* montre que le facteur entéropathogène n'est pas la toxine α qui elle est dermonécrotique.

Duncan et Strong (13) ont les premiers montré la capacité des extraits cellulaires en milieu de sporulation et des filtrats de culture concentrés de *welchia perfringens* type A à produire une diarrhée chez les lapins et une accumulation liquidienne dans les anses iléales de ces mêmes animaux alors que des filtrats bruts ne donnent pas de réponse.

D'après ces deux auteurs le facteur entéropathogène est produit *in vitro*, c'est un facteur thermolabile, non dialysable, inactivé par la pronase et non pas par la trypsine, la lipase et l'amylase, son pH est compris entre 5 et 12. Il est absent quand les germes ne sporulent pas.

Les résultats obtenus par Hauschild et coll. (25) sont en accord avec ceux de Duncan et Strong. En effet le facteur entéropathogène responsable d'une entérite expérimentale résultant de la contamination de l'intestin grêle par des cellules en multiplication de *welchia perfringens* type A se produit *in situ*, et, un composant thermolabile et non dialysable des cellules en sporulation est très probablement le principal facteur entéropathogène dans l'entérite due à *welchia perfringens* type A.

Hauschild et coll. (26) ont confirmé ces résultats sur l'anse ligaturée d'agneau. Les surnageants concentrés de cultures vivantes et les extraits cellulaires de culture en sporulation de *welchia perfringens* type A ont été testés sur anse ligaturée d'agneau.

Les surnageants concentrés n'ont pas d'effet sur l'anse.

Les extraits cellulaires causent une importante accumulation de liquide.

Des immuns sérum de lapin préparés à partir d'extraits de cellules en sporulation inhibent complètement l'activité des extraits cellulaires dans l'anse ligaturée.

Des cellules en multiplication en suspension dans un milieu neuf injectées dans l'anse ligaturée sporulent *in situ* et causent une accumulation liquidienne. Cette accumulation de liquide n'est pas inhibée par l'immun sérum préparé à partir de cellules en sporulation.

L'injection par voie parentérale à des moutons d'extraits cellulaires formolés ou de bactéries, à partir de culture en sporulation d'une souche de *welchia perfringens* type A induit des anticorps sériques qui neutralisent les activités erythémateuses et entéropathogènes des extraits cellulaires.

L'immunodiffusion de ce sérum en présence d'un extrait cellulaire toxique produit une seule bande spécifique en relation avec l'activité entéropathogène (41).

Selon Niilo et coll. (41) la protection immunitaire n'apparaît pas avec évidence quand les moutons immunisés sont testés par injection intraduodénale d'extraits cellulaires toxiques ou de cellules brutes de *welchia perfringens* type A.

Dans une étude récente, Niillo (42) a étudié le mécanisme d'action du facteur entéropathogène de *welchia* type A. Ce facteur agit sur l'intestin grêle causant une augmentation de la perméabilité capillaire, une vasodilatation et un accroissement de la motilité intestinale.

Très récemment Stark et Duncan (53) ont prouvé que le facteur entéropathogène est une entérotoxine présente à la fois dans l'extrait cellulaire et dans les filtrats de culture concentrés en milieu de sporulation de certaines souches entéropathogènes de *welchia perfringens*. Les études par immunodiffusion montrent la présence d'une ligne de précipitation avec cette entérotoxine et les sérums anti-purifiés. Ce n'est pas le cas avec les extraits cellulaires obtenus à partir de souches non entéropathogènes. Le fait que cette entérotoxine est erythémateuse pour la peau du cobaye, létale pour la souris et provoque l'accumulation de liquide dans l'anse iléale du lapin doit faire penser à une protéine.

Certains résultats suggèrent qu'une partie du pouvoir entéropathogène est due à une neuraminidase (49). Cependant plusieurs souches de toxi-infections alimentaires ne produisent pas cette enzyme (40).

En conclusion, il est nécessaire de poursuivre les recherches pour identifier ce facteur entéropathogène qui pourrait permettre la mise au point de vaccins plus efficaces que ceux actuellement utilisés.

CONCLUSION GÉNÉRALE

En conclusion nous pouvons proposer un schéma simplifié de la pathogénie des entérotoxémies du mouton.

A l'occasion par exemple d'un stress alimentaire, un changement du pH intestinal se produit ainsi qu'un déséquilibre du système neuro-végétatif (hypersympaticotonie) suivi d'une atonie digestive. Les clostridiaceae, hôtes normaux du tractus digestif, profitant de ces conditions particulières, se multiplient rapidement et franchissent la barrière intestinale grâce à leur production d'exotoxines, d'où une bactériémie suivie d'une toxémie ayant pour conséquence une colonisation, par exemple du foie, du rein, de la moëlle osseuse, du cœur, etc., précédant la mort de l'animal.

« Les gastro-entérotoxémies sont donc une rançon du progrès zootechnique imposant à l'éleveur d'utiliser des aliments riches en matières protéiques » (COTTEREAU).

Vu, le Professeur
de l'Ecole Vétérinaire,
Rapporteur :

TOURNUT.

Vu, le Directeur
de l'Ecole Vétérinaire,

R. FLORIO.

Vu et permis d'imprimer.
Toulouse, le 20 mars 1972.

Le Président
de l'Université Paul-Sabatier :

L. LARENG.

Vu, le Président
de la Thèse :

M^me^ LARENG.

BIBLIOGRAPHIE

1. Baird-Parker (A.C.). — Factors affecting the production of bacterial food poisoning toxins. *J. Appl. Bact.* 1971, 34, (1), 181, 197.

2. Barbey (P.). — Etude des toxines des clostridiaceae du genre welchia, responsable des entérotoxémies animales. Thèse Doct. vét., Toulouse, 1969.

3. Bel' Gova (I.N.). — Action des sels de l'acide éthylène diaminotetraacétique et du dimercaptopropanosulfonate de sodium sur l'activité hémolytique de la toxine α de clostridium perfringens. *Farmak. I Toksikol S.S.S.R.*, 1969, 32 (6), 707-710.

4. Bittner (J.), Ardeleanu (J.). — Effet des associations thérapeutiques dans le traitement des souris blanches infectées avec cl. perfringens. *Arch. Roum. path. Exp. Microbiol.*, 1965, 24, (1), 167, 178.

5. Bittner (J.), Ardeleanu (J.). — Effets des associations thérapeutiques dans le traitement de la septicémie post-abortive, provoquée chez la souris, avec des spores de cl. perfringens type A. *Arch. Roum. path. Exp. Microbiol.*, 1965, 24, (4), 879-890.

6. Bittner (J.), Ardeleanu (J.). — Lésions histopathologiques dans l'infection expérimentale avec clostridium perfringens des souris blanches et leur dynamique normale, ainsi que sous l'influence de certains complexes thérapeutiques. *Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol.*, 1966, 25, (3), 665-690.

7. Bittner (J.), Racovita (C.), Crivda (S.), Ardeleanu (J.). — Combined Therapy in post-operative gaz gangrene. *Med. Microbiol.*, 1970, 3, 325-332.

8. Bullen (J.J.), Batty (I.). — The effect of clostridium welchii type D. Culture filtrates on the mouse intestine. *J. Pathol. Bact.*, 1956, 71, 311-323.

9. Bullen (J.J.), Batty (I.). — Enterotoxemia of sheep. *Vet. Rec.*, 1957, 69, 1268-1273.

10. Bullen (J.J.), Scarisbuck (R.). — Enterotoxemia of sheep : Experimental reproduction of the disease. *J. Path. Bact.*, 1957, 73, 495-509.

11. Cottereau (Ph.). — Les entérotoxémies et l'alimentation moderne. Economie et médecine animales, 1969, 10, (4), 258-274.

12. Duncan (C.), Sugiyama (H.), Strong (D.H.). — Rabbit ileal loop response to strains of clostridium perfringens. *J. Bact.*, 1968, 95, (5), 1560-1566.

13. Duncan (C.L.), Strong (F.H.). — Ileal loop fluid accumulation and production of diarrhea in rabbits by cell-free products of clostridium perfringens. *J. of Bact.*, 1969, 100, (1), 86-94.

14. Duncan (C.L.), Strong (D.H.). — Response of the rabbit ileum as an indication of enteropathogenicity of strains of clostridium perfringens in monkeys. *Infection and Immunity*, 1971, 3, (1), 167-170.

15. Fassi-Fehri (M.). — Les entérotoxémies du mouton et les toxi-infections voisines. *Maroc Méd.*, 1967, 47 (7), 515-526.

16. Ferrando (R.), Cottereau (P.). — Entérotoxémies animales : Rôle étiologique de l'alimentation et des méthodes d'élevage. *Rec. Méd. Vét.*, 1967, 143, 1269-1280.

17. Ferrando (R.). — La véritable étiologie des maladies de la civilisation. *Cahiers de Méd. Vét.*, 1968, 37, 167-187.

18. Ferrando (R.), Cottereau (Ph.), Tournut (J.). — Etude expérimentale de l'entérotoxémie des agneaux. Infection par W. perfringens A d'agneaux recevant des concentrés renfermant divers taux de matires protéiques brutes. *Rec. Méd. Vét.*, 1969, 145 (3), 235-250.

19. Flachat (Ch.), Van Haverbeke (G.). — Dégénérescence musculaire des jeunes bovins précoces. *Rev. Méd. Vét.*, 1967, 118, 863-882.

20. Griner (LA.). — Effects of clostridium perfringens Type D toxin on the brains of sheep and mice. *Amer. J. Vet. Res.*, 1961, 22, 429-442.

21. Griner (L.A), Carlson (W.D.). — Distribution of I^{131} radioiodinated serum albumine in brains of clostridium perfringens type D intoxicated lambs. *Amer. J. Vet. Res.*, 1961, 22, 443, 446.

22. Hart (B.), Hooper (P.T.). — Entérotoxémies des veaux à clostridium perfringens Type E. *Aust. Vet. J.*, 1967, 43, (9), 360-363.

23. Hauschild (A.H.W.), Niilo (L.), Dorward (W.J.). — Experimental enteritis with food poisoning and classical strains of clostridium perfringens Type A in lambs. *J. infect. dis. U.S.A.*, 1967, 117, (5), 379-386.

24. Hauschild (A.H.W.), Niilo (L.), Dorward (W.J.). — Clostridium perfringens Type A infection of ligated intestinal loops in lambs. *Appl. Microbiol.*, 1968, 16, (8), 1235-1239.

25. Hauschild (A.H.W.), Niilo (L.), Dorward (W.J.). — Enteropathogenic factors of food poisoning clostridium perfringens type A. *Canad. J. Microbiol.,* 1970, 16, (5), 331-338.

26. Hauschild (A.H.W.), Niilo (L.), Dorward (W.J.). — Response of ligated intestinal loops in lambs to an enteropathogenic factor of clostridium perfringens Type A. *Canad. J. Microbiol.,* 1970, 16, (5), 339-343.

27. Hobbs (B.C.), Sutton (A.G.A.). — Clostridium perfringens food poisoning. *Ann Inst. Pasteur Lille,* 1968, 19, 1-7.

28. Jansen (B.C.). — The experimental production of pulpy Kidney disease. *J. S. Afr. Vet. Med. Ass.,* 1960, 31, (2), 205-212.

29. Jansen (B.C.). — The occurence of pulpy Kidney in sheep dosed with phenothiazine. *J. S. Afr. Vet Med. Ass.,* 1960, 31, (2), 209-212.

30. Jansen (B.C.), Alexander (R.A.). — Enterotoxemia like conditions among sheep in south Africa. *Advance in Vet. Sci.,* 1962, 7, 131-146.

31. Jean-Blain (M.). — Existe-t-il une prophylaxie alimentaire et zootechnique des entérotoxémies ? *Symp. de la Soc. Méd. Vét. prat.,* Grenoble, 1968.

32. Joubert (L.), Papageorgiou (C.). — Epizootiologie et prophylaxie des infections anaérobies endogènes des animaux. *Bull. off. Int. Epiz.,* 1967, 67, (9-10), 1361-1377.

33. Katitch (R.V.). — Conceptions modernes de l'influence des facteurs hygiéniques sur l'apparition de certaines maladies à anaérobies des moutons. Diagnostic et immunoprophylaxie. *Bull. off. Int. Epiz.,* 1960, R. n° 543.

34. Katitch (R.V.). — Contribution à la connaissance de l'action de la toxine de welchia agni, B, C et D dans la pathogénie des entérotoxémies du mouton. *Rec. Méd. vét.,* 1962, 138, 761-775.

35. Katitch (R.V.), Dinic (B.), Evetkovic (L.J.). — Influence de la phénothiazine sur l'immunité contre les entérotoxémies du mouton lors de l'emploi simultané du vaccin et de la phenothiazine. *Bull. off. Int. Epiz.,* 1963, 59, (9-10), 1469-1483.

36. Katitch (R.V.), Voukitchevitch (Z.). — Résultats de nos recherches sur l'explication de mécanisme de l'infection des aliments concentrés avec les germes W. perfringens - Agni. *Bull. off. Int. Epiz.,* 1969, 72, 1097-1112.

37. Lynch (K.L.), Moskowitz (M.). — Effects of chelates in chemotherapy of experimental gaz-gangrene toxemia. *J. of Bact.,* 1968, 96, (6), 1925-1930.

38. Moraillon (P.), Yalçin (N.). — Formes nouvelles de gastro-entérohépatotoxémies et rôle étiologique des aliments du bétail. *Rec. Méd. Vét.,* 1966, 142-935.

39. Moskowitz (M.). — Metal chelates as therapeutic and detoxifying agents in gaz-gangrene. *Proc. Soc. exptl. Biol. Med.*, 1956, 92, 706.

40. Möss (C.W.), Scheketer (M.W.). — Distribution of Neuraminidase among food poisoning strains of clostridium perfringens. *Appl. Microbiol.*, 1967, 15, 718-722.

41. Niilo (L.), Hauschild (A.H.W.), Dorward (W.J.). — Immunization of sheep against experimental clostridium perfringens Type A enteritis. *Canad. J. Microbiol.*, 1971, 17, 391-395.

42. Niilo (L.). — Mechanism of action of the enteropathogenic factor of clostridium perfringens Type A. *Infection and immunity*, 1971, 3, (1), 100-106.

43. Nygren (B.). — Phospholipase (C.). — Producing bacteria and food poisoning. *Acta patho. Microbiol. scand. suppl.*, 1962, 160, 1.

44. Popovic (M.), Forsek (Z.). — Clostridium perfringens dans les aliments industriels du bétail. *Bull. off. Int. Epiz.*, 1969, 72, 1113-1122.

45. Prévot (A.R.). — Rôle de W. perfringens Type A en pathologie animale. *Bull. Ass. Fr. Microbiol. spec. Malad. infect.*, 1967, 1, (2), 45-48.

46. Prévot (A.R.), Turpin (A.), Kaiser (P.). — Les bactéries anaérobies, p. 615-806. Ed. Dunod, Paris, 1967.

47. Rogers (H.J.), Bullen (J.J.), Cushnie (G.H.). — Iron Compounds and resistance to infection. *Immunology*, 1970, 19, 521-538.

48. Roth (F.B.), Pillemer (L.). — The separation of alpha toxin (lecithinase) from filtrates of. cl. welchii. *J. Immunol.*, 1955, 75, 50-56.

49. Satterlee (L.D.), Walker (H.W.). — Response of white mice to cells and culture constituents of cl. perfringens. *J. Pathol. Bacteriol.*, 1969, 18, 240-244.

50. Sebald (M.), Cassier (M.). — Toxi-infections alimentaires dues à clostridium perfringens. *Bull. Inst. Pasteur*, 1970, 7-24.

51. Senff (L.M.), Moskowitz (M.). — Relation of in vitro inhibition by chelates of clostridium perfringens α - Toxin to their ability to protect against experimental toxemia. *J. of Bact.*, 1969, 98 (1), 29-35.

52. Sotirov (N.). — On the pathogenesis of enterotoxemia in sheep. *Izvest. Inst. Sravnit. pathol.*, 1967, 12, 275-285.

53. Stark (R.L.), Duncan (Cl.). — Biological characteristics of clostridium perfringens type A enterotoxin. *Infection and Immunity*, 1971, 4, (2), 89-96.

54. Strong (D.H.), Duncan (C.L.), Perna (G.). — Response of the rabbit ileum as an indication of enteropathogenicity of strains of cl. perfringens in human beings.

55. Trifonov (S.), Sotirov (N.). — The effect of cl. perfringens Type D Toxin on the function of the adrenal cortex in sheep and rabbits. *Iz. vet. Inst. Sravnit. Patol. Zhivotn. Sofiya,* 1967, 12, 267-274.

56. Tulasne (J.J.). — Etude expérimentale de la pathogénie des entérotoxémies du mouton. Symp. Méditerranéen sur les maladies infectieuses du mouton. Iles de Rhodes, 1970.

57. Weiss (K.F.), Strong (D.H.). — Mice and monkeys as assay animals for cl. perfringens food poisoning. *Appl. Microbiol.,* 1966, 14, 479-485.

58. Yalcin (N.). — Contribution à l'étude comparative des welchioses en élevage ovin intensif et extensif. Symp. Méditerranéen sur les maladies infectieuses du mouton. Ile de Rhodes, 1970.

59. Yale (C.E.), Balish (E.). — Intestinal strangulation in cl. perfringens mono-contaminated rats. *Infection and immunity,* 1971, 3, (3), 481-487.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS .. 15

I. LES ENTEROTOXEMIES : « Maladies de civilisation » .. 17

II. ETIOLOGIE DES ENTEROTOXEMIES .. 21

A. *Causes déterminantes* .. 23

a) Rôle des clostridiaceae .. 23

b) *Action physiopathologique des toxines des clostridiaceae* 24

— Facteur alpha .. 24

— Inhibiteurs non immunologiques de la toxine 25

— Facteur Béta .. 26

— Facteur Epsilon .. 26

— Facteur Iota .. 28

— Autres facteurs .. 28

B. *Causes favorisantes* .. 28

a) Facteurs intrinsèques .. 28

— L'espèce .. 28

— La race .. 28

— L'âge .. 28

— L'individu .. 28

b) Facteurs extrinsèques .. 30

— Le climat .. 30

— Le parasitisme .. 30

— Facteurs d'ordre thérapeutique .. 31

— Le transport et la stabulation des animaux .. 31

— L'alimentation .. 31

III. ETUDE EXPERIMENTALE DE LA PATHOGENIE DES ENTEROTOXEMIES .. 33

A. Travaux antérieurs .. 35

B. Expérimentations personnelles .. 37

Introduction .. 37

1° *Données préliminaires* .. 38

a) Matériel et méthodes .. 38

b) Effets de l'administration de Welchia agni B ou de la toxine .. 39

c) Discussion .. 41

2° Projet d'expérimentation à long terme .. 41

a) Marquage des germes et des toxines .. 41

b) Protocole expérimental proprement dit .. 42

3° Autres problèmes à étudier .. 43

Conclusion .. 44

IV. PATHOGENIE DES INTOXICATIONS ALIMENTAIRES PROVOQUEES PAR *WELCHIA PERFRINGENS* TYPE A .. 47

A. *Caractères microbiologiques des* Welchia perfringens *Type A responsables d'intoxications alimentaires* .. 49

B. *Présence de ces germes dans les aliments du bétail* .. 50

C. *Technique de l'anse ligaturée* .. 52

D. *Le Facteur entéropathogène* .. 53

Conclusion générale .. 57

Bibliographie .. 59

IMPRIMERIE MAURICE ESPIC
13, rue Gonzalès, Toulouse

DÉPOT LÉGAL :
DEUXIÈME TRIMESTRE 1972

Numéro imprimeur : 186-72